



<sup>1</sup> Академия  
постдипломного  
образования  
Федерального  
научно-клинического  
центра  
Федерального  
медико-биологического  
агентства

<sup>2</sup> Первый Московский  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Российский  
университет  
дружбы народов  
им. Патриса Лумумбы

<sup>4</sup> Клинико-  
диагностический центр  
«МЕДСИ  
на Белорусской»,  
Москва

# Иммунофенотипирование как стратегия персонификации терапии для пациентов с атипично протекающими хроническими активными герпесвирусными инфекциями

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.<sup>1, 3, 4</sup>, Е.О. Халтурина, д.м.н.<sup>2, 4</sup>

Адрес для переписки: Ирина Вадимовна Нестерова, inesterova1@yandex.ru

Для цитирования: Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Иммунофенотипирование как стратегия персонификации терапии для пациентов с атипично протекающими хроническими активными герпесвирусными инфекциями. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (13): 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-13-6-12

*Иммунофенотипирование пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями (АХА-ГВИ), основанное на исследовании клинических признаков иммунокомпрометированности и спектра лабораторных иммуномаркеров, имеет приоритетное значение в выборе таргетной иммуномодулирующей терапии. Подобный подход должен обеспечивать позитивную клинико-иммунологическую эффективность лечения пациентов с АХА-ГВИ.*

**Цель** – разработать интегральный подход к выделению клинических и лабораторных патологических иммунофенотипов у пациентов с АХА-ГВИ как основу для создания стратегии персонифицированной интерферона- и иммуномодулирующей терапии в составе комплексной программы коррекции иммунной системы этих пациентов.

**Материал и методы.** Основную группу исследования (ГИ) составили 756 пациентов с АХА-ГВИ обоего пола в возрасте 18–70 лет. Группа контроля состояла из 250 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ. Всего в ходе исследования было обследовано 1006 человек.

Методы проведенных исследований включали: методы сбора клинико-anamnestических данных, методы оценки когнитивного функционирования, общеклинические лабораторные методы исследования, молекулярно-генетические методы исследования (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени), серологические методы исследования (иммуноферментный анализ), иммунологические методы исследования. Исследование одобрено комиссией по вопросам этики, у всех пациентов получено добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ StatPlus.

**Результаты.** При изучении клинических особенностей пациентов с АХА-ГВИ и описании признаков иммунокомпрометированности с использованием разработанных нами ранее критериев признаков первого и второго порядка были установлены три патологических клинических иммунофенотипа (КИФ): КИФ1 – у 44,8% (339) пациентов ГИ, КИФ2 – у 28,2% (213) и КИФ3 – у 27,0% (204) пациентов. При изучении показателей, характеризующих состояние иммунной системы пациентов с АХА-ГВИ, выявлены различные дефекты функционирования противовирусной иммунной защиты и системы ИФН, на основании которых выделены три патологических лабораторных иммунофенотипа (ЛИФ), описанные интегральными формулами. Для ЛИФ1: НГ↓ + индуц.ИФН-α/ИФН-γ↓ + ЦТЛ↓ + ЕКК↓ + IgM↑ + цитокины: ИЛ-1β↑ +



ИЛ-6↑ + ФНО-α↑. Для ЛИФ2: НГ↓ + индуц.ИФН-α/ИФН-γ↓ + ЕКК↓ + IgG↓ + цитокины: ИЛ-1β↑ + ИЛ-6↑ + ФНО-α↑. Для ЛИФ3: НГ↓ + индуц.ИФН-α/ИФН-γ↓ + цитокины: ИЛ-1β↑ + ИЛ-6↑ + ФНО-α↑. Установлены соответствия: ЛИФ1 → КИФ1, ЛИФ2 → КИФ2, ЛИФ3 → КИФ3.

Разработан интегральный подход к определению патологических КЛИФ у пациентов с АХА-ГВИ, на основании которого сформирована стратегия таргетной персонифицированной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии в составе интеграционной программы коррекции иммунной системы этих пациентов.

**Выводы.** Определение особенностей клинического течения и вариативных нарушений механизмов противовирусной иммунной защиты и системы ИФН в иммунопатогенезе АХА-ГВИ с последующим выделением патологических клинико-иммунологических иммунофенотипов является основой для создания персонифицированных подходов к таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, входящей в состав интеграционной программы коррекции иммунной системы этих пациентов.

**Ключевые слова:** атипичные хронические активные герпесвирусные инфекции, иммунофенотипы, интерферон α2b, гексапептид, глюкозаминилмурамилдипептид

## Введение

На протяжении последних десятилетий, несмотря на активное изучение проблемы атипичного течения хронических вирусных инфекций и разработку различных клинических подходов и терапевтических тактик, сохраняется неуклонный рост числа пациентов, страдающих атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями (АХА-ГВИ), число которых составляет 15–35% [1–5].

Неоднородность группы пациентов с АХА-ГВИ определяется достаточно большим разнообразием этиологических факторов этих инфекций и их сочетаний (моно- и микст-ГВИ), наличием множества клинических масок, выраженной коморбидностью, зачастую сопровождающейся развитием коинфекций, вызывающих поражение барьерных органов и тканей вследствие дисрегуляции иммунной системы в целом и мукозального иммунитета в частности, формируя состояние иммунокомпрометированности [6–11].

Клинические симптомы АХА-ГВИ чрезвычайно разнообразны, определяются вовлечением в патологический процесс практически всех регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной), а также вовлечением в патологический процесс органов и тканей-мишеней, что значительно затрудняет диагностику этих заболеваний и определение тактики ведения пациентов [7, 12].

Следует подчеркнуть, что эта инфекционная болезнь поражает большое количество людей во всем мире, при этом когорты пациентов с АХА-ГВИ чрезвычайно неоднородны и различаются по возрасту, полу, этнической принадлежности, вариантам дебюта и многообразию органных поражений.

Трудности диагностики, отсутствие эффективных методов терапии послужили основой для создания концепции нашего исследования, а именно разработку подходов к выделению клинических и лабораторных иммунофенотипов АХА-ГВИ.

Данный подход не является новым для клинической медицины. Попытки выделения фенотипов и даже эндотипов различных нозологических форм инфекци-

онных и неинфекционных заболеваний предпринимаются достаточно давно [13]. Классическим примером успешного использования фенотипирования в клинической медицине является определение клинических фенотипов бронхиальной астмы, основанное на изучении и описании сложных взаимодействий между иммунными ответами первого и второго типов [14].

Известно, что в основе фенотипирования лежит реальная оценка клинических и стандартных лабораторных показателей, параметров и маркеров, полученных *de novo* при проведении различных научных исследований и позволяющих установить наличие и/или активность изучаемого процесса в организме человека на разных уровнях, а также оценивать их в динамике. Патологический клинический фенотип является симптомокомплексом болезни, который формируется в результате наличия predisposing факторов к появлению болезни генотипа и негативного влияния внутренних и внешних факторов среды. При этом патологический лабораторный фенотип, в частности иммунофенотип, является результатом изменений на молекулярном уровне в иммунной системе, возникающих вследствие влияния генотипических особенностей и негативного воздействия внутренних факторов и повреждающих внешних факторов окружающей среды. Фенотипирование представляет собой динамический процесс, который меняется по мере появления новых клинических симптомов и маркеров патологического процесса, его лабораторных биологических маркеров, а также информации о роли генетических факторов в его возникновении [15–19].

Исходя из этого, одним из важнейших принципов современной медицины является персонификация терапии, что подразумевает изучение и учет индивидуальных особенностей каждого пациента, основных симптомов болезни, особенностей течения сопутствующих заболеваний, а также определение клинических фенотипов болезни и возможных сценариев ее развития.

Клиническое и лабораторное иммунофенотипирование пациентов с АХА-ГВИ, основанное на исследова-



нии клинических признаков иммунокомпрометированности и спектра лабораторных иммуномаркеров, имеет приоритетное значение в выборе таргетной иммуномодулирующей терапии. Подобный подход должен обеспечивать позитивную клинко-иммунологическую эффективность лечения пациентов с АХА-ГВИ.

## Цель исследования

Цель – разработать интегральный подход к выделению клинических и лабораторных патологических иммунофенотипов у пациентов с АХА-ГВИ как основу для создания стратегии персонализированной интерферон- и иммуномодулирующей терапии в составе комплексной программы коррекции иммунной системы этих пациентов.

## Материал и методы

Основную группу исследования (ГИ) составили 756 пациентов с АХА-ГВИ обоего пола в возрасте 18–70 лет. Группа контроля состояла из 250 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ. Всего в ходе исследования было обследовано 1006 человек.

Методы проведенных исследований включали:

- ✓ методы сбора клинко-анамнестических данных: сбор жалоб и данных иммунологического и общеклинического анамнеза с помощью разработанной нами ранее карты-опросника пациента с хроническими ГВИ (ХГВИ) [12], оценка объективного статуса;
- ✓ методы оценки когнитивного функционирования пациентов с АХА-ГВИ: разработанная нами ранее шкала оценки критериальных признаков/симптомов синдрома хронической усталости/миелознцезфалита (СХУ/МЭ) и когнитивных расстройств [12];
- ✓ функциональные методы исследования по показаниям (электрокардиограмма, функция внешнего дыхания, ультразвуковое исследование и др.);
- ✓ общеклинические лабораторные методы исследования (гемограмма и др.);
- ✓ молекулярно-генетические методы исследования (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени);
- ✓ серологические методы исследования (иммуноферментный анализ);
- ✓ иммунологические методы исследования (проточная цитофлуориметрия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета StatPlus. Данные представлены в виде медианы (Me), первого и третьего процентилей (Q1; Q3) или абсолютных значений.

В связи со сложностью поставленных в исследовании задач, разнородностью исследуемой когорты и большим объемом анализируемых клинических, лабораторных и экспериментальных данных нами были применены различные методы статистического анализа, в том числе методы простой описательной статистики.

Проведено одноцентровое проспективное исследование. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие в соответствии с Хель-

синкской декларацией. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Согласно разработанному оригинальному дизайну, исследование было проведено в три этапа.

Этап I – стратификация пациентов с АХА-ГВИ в ГИ по нозологическому принципу.

Этап II – отбор показателей, характеризующих клинические и лабораторные (иммунологические) диагностические критерии иммунокомпрометированности с акцентом на выделении клинических и лабораторных критериальных признаков, разработанных нами ранее для пациентов с АХА-ГВИ [12].

Этап III – комплексный анализ клинических и лабораторных показателей с последующим сравнением полученных результатов исследования с данными литературы из открытых зарубежных источников и выделением трех патологических клинических и лабораторных фенотипов АХА-ГВИ.

## Результаты и их обсуждение

Для определения наличия признаков иммунокомпрометированности и оценки клинического статуса пациентов с АХА-ГВИ нами были применены два метода:

- 1) анкетирование с использованием карты-опросника, включающего 33 вопроса;
- 2) критериальный анализ, позволяющий количественно оценить клинические/критериальные признаки (ККП) иммунокомпрометированности.

Согласно разработанным нами ранее клиническим критериям иммунокомпрометированности, к ККП порядка I относятся частота обострений ГВИ (вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов, вирус опоясывающего лишая (ВОЛ)) и их длительность, частота эпизодов и длительность рекуррентных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), продолжительность межрецидивного периода. Клинические критерии порядка II включают оценку клинических признаков/симптомов СХУ/МЭ, а также когнитивных расстройств с использованием разработанной нами шкалы с оценкой каждого критериального признака/симптома СХУ/МЭ от нуля до пяти баллов с суммарной оценкой от нуля до 65 баллов. Данный подход к клинической характеристике пациентов с АХА-ГВИ был впервые разработан нами и не имел аналогов [12].

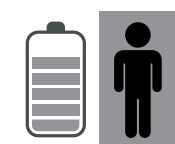
Показано, что пациенты ГИ, страдающие АХА-ГВИ, – это иммунокомпрометированные лица, для которых характерны высокая частота рецидивов герпесвирусных инфекций, ассоциированных с ВПГ1, ВПГ2 и ВОЛ, составляющая 12,0 [10,5; 16,5] в год для ХГВИ, атипичное хроническое активное течение с признаками СХУ и когнитивных расстройств (нарушение концентрации внимания, процессов запоминания, а также краткосрочной и долгосрочной памяти) для АХА-ГВИ, ассоциированных с вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом человеческого герпеса 6 типа (ВЧГ6). Кроме того, пациенты предъявляют жалобы на артралгии,

Критериальные признаки  
порядка II

54,5 балла



46,0 балла



52,5 балла



## Критериальные признаки порядка I

Me [Q1; Q3]

|                                                        |                   |
|--------------------------------------------------------|-------------------|
| Частота рецидивов ХГВИ                                 | 10,0 [9,5; 12,5]  |
| Длительность обострений ХГВИ, дни                      | 8,0 [6,5; 10,5]   |
| Частота ОРВИ в год                                     | 11,0 [8,5; 13,5]  |
| Длительность ОРВИ, дни                                 | 8,5 [7,5; 11,5]   |
| Длительность клинически благополучного периода, месяцы | 6,5 [4,5; 8,5]    |
| Частота рецидивов ХГВИ                                 | 10,0 [8,0; 14,5]  |
| Длительность обострений ХГВИ, дни                      | 7,0 [5,5; 10,5]   |
| Частота ОРВИ в год                                     | 11,5 [10,5; 14,5] |
| Длительность ОРВИ, дни                                 | 7,5 [6,5; 10,5]   |
| Длительность клинически благополучного периода, месяцы | 6,5 [4,5; 8,5]    |
| Частота рецидивов ХГВИ                                 | 12,0 [10,5; 14,5] |
| Длительность обострений ХГВИ, дни                      | 9,5 [7,5; 12,5]   |
| Частота ОРВИ в год                                     | 11,5 [10,5; 14,5] |
| Длительность ОРВИ, дни                                 | 8,5 [5,5; 10,5]   |
| Длительность клинически благополучного периода, месяцы | 3,0 [2,5; 5,5]    |

Рис. 1. Варианты патологических клинических иммунофенотипов при АХА-ГВИ

миалгии, фибромиалгии, инсомнию, нарушения сна, субфебрильную температуру, боль в горле. Для АХА-ГВИ, ассоциированных с ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ6, также были характерны высокая частота эпизодов рекуррентных ОРВИ – до 11,0 [8,5; 14,0] в год, отсутствие ответа на стандартную противовирусную терапию, проводимую с использованием атипичных нуклеозидов. У пациентов ГИ, страдающих АХА-ГВИ, сумма баллов по критериальной шкале составила 53,5 [45,0; 61,5]. Показано, что у пациентов с микст-ГВИ выраженность симптомов достоверно превышала выраженность симптомов у пациентов с моно-ГВИ, при этом доминирующим симптомом оказался СХУ, который был детектирован у 75,3%.

При изучении клинических особенностей пациентов с АХА-ГВИ и описании признаков иммунокомпрометированности с использованием разработанных нами ранее критериальных признаков порядков I и II были установлены три варианта патологических клинических иммунофенотипов (КИФ): КИФ1 – у 44,8% (339) пациентов ГИ, КИФ2 – у 28,2% (213), КИФ3 – у 27,0% (204) пациентов ГИ. Данные по частоте детекции клинических признаков иммунокомпрометированности, согласно ККП порядков I и II, представлены для каждого из трех КИФ (КИФ1, КИФ2 и КИФ3) на рис. 1.

Показано, что для пациентов с КИФ1 характерен более высокий балл по шкале, оценивающей клинические критерии иммунокомпрометированности порядка II: степень выраженности СХУ/МЭ и когнитивных расстройств. Так, степень выраженности СХУ/МЭ и когнитивных расстройств составила 54,50 [46,75; 62,25] балла. В соответствии с клиническими критериями порядка I все пациенты с КИФ1 имели высокую частоту рецидивов ХГВИ – 10,0 [9,5; 12,5] в год при длительности

эпизода 8,0 [6,5; 10,5] дня, а также высокую частоту эпизодов рекуррентных ОРВИ – 11,0 [8,5; 13,5] в год при длительности заболевания 8,5 [7,5; 11,5] дня. Длительность клинически благополучного периода у пациентов с этим иммунофенотипом составляла 6,5 [4,5; 8,5] месяца в год.

Установлено также, что минимальный балл по шкале, оценивающей симптомы СХУ и выраженность когнитивных нарушений, был у пациентов с КИФ2 – 46,0 [33,0; 55,5]. Частота обострений ХГВИ составляла 10,0 [8,0; 14,5] в год при длительности эпизода 7,0 [5,5; 10,5] дня. Длительность межрецидивного периода достигала 6,5 [4,5; 8,5] месяца в год.

Для пациентов с КИФ3 была характерна максимальная выраженность критериальных признаков порядка I: частота рецидивов ХГВИ – 12,0 [10,5; 14,5] в год, длительность обострений ХГВИ – 9,5 [7,5; 12,5] дня, частота эпизодов ОРВИ – 11,5 [10,5; 14,5] в год, длительность ОРВИ – 8,5 [5,5; 10,5] дня, длительность клинически благополучного периода – 3,0 [2,5; 5,5] месяца в год. Однако в данной когорте выраженность ККП порядка II была сопоставима с таковой у пациентов с КИФ1 и составляла 52,5 [45,0; 54,5] балла.

При оценке особенностей системы противовирусной иммунной защиты и системы интерферонов (ИФН) у пациентов с АХА-ГВИ были выявлены различные дефекты функционирования, а именно значительный дефицит ИФН-α, ИФН-γ, выражающийся в снижении как спонтанной, так и индуцированной продукции этих цитокинов, дефекты клеточного звена как адаптивного, так и врожденного иммунитета, гиперцитокинемия с поляризацией иммунного ответа в сторону продукции провоспалительных цитокинов (формирование воспалительного фенотипа).



Установлено, что для 100% пациентов ГИ с АХА-ГВИ характерны наиболее выраженные нарушения в системе ИФН. Значительные дефекты в системе ИФН касаются преимущественного нарушения индуцированной продукции ИФН-α (100% случаев) и ИФН-γ (52,6% случаев) наряду со снижением спонтанной продукции ИФН-α в 1,6 раза и ИФН-γ в 1,3 раза по отношению к группе условно здоровых лиц.

При анализе гемограмм пациентов с АХА-ГВИ снижение уровня нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в периферической крови (нейтропения) выявлено у 89,3%.

Изучение особенностей цитокинового статуса пациентов ГИ показало дисбаланс регуляции иммунного ответа с выраженной поляризацией в сторону гиперпродукции триады провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1β, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и ИЛ-6.

При изучении особенностей фенотипического состава лимфоцитов врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с АХА-ГВИ выявлен дисбаланс в работе клеточного звена как врожденного, так и адаптивного иммунитета. В большей степени изменения касались лимфоцитов, способных к цитотоксическому воздействию на инфицированные вирусом клетки, – цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), естественных киллерных клеток (ЕКК), естественных киллерных клеток с признаками Т-лимфоцитов (ЕКТ). Дефицит ЦТЛ (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) нами был установлен у 72,8% пациентов ГИ, дефицит ЕКК – у 45,2%. С учетом детектированного снижения цитотоксического потенциала противовирусной иммунной защиты за счет трех основных его клеточных эффекторов можно констатировать истинное падение активности цитотоксического звена иммунной системы у этих пациентов.

Таким образом, при изучении показателей, характеризующих состояние иммунной системы у пациентов с АХА-ГВИ, установлены различные дефекты функционирования противовирусной иммунной защиты,

которые позволили выделить три патологических лабораторных иммунофенотипа (ЛИФ) и описать их с помощью созданных нами интегральных формул.

Интегральные формулы, описывающие нарушения в иммунной системе и системе ИФН у пациентов с АХА-ГВИ, выглядят следующим образом:

- для ЛИФ1: НГ↓ + индуц.ИФН-α/ИФН-γ↓ + ЦТЛ↓ + ЕКК↓ + IgM↑ + цитокины: ИЛ-1β↑ + ИЛ-6↑ + ФНО-α↑;
- для ЛИФ2: НГ↓ + индуц.ИФН-α/ИФН-γ↓ + ЕКК↓ + IgG↓ + цитокины: ИЛ-1β↑ + ИЛ-6↑ + ФНО-α↑;
- для ЛИФ3: НГ↓ + индуц.ИФН-α/ИФН-γ↓ + цитокины: ИЛ-1β↑ + ИЛ-6↑ + ФНО-α↑.

Каждому из трех выявленных ЛИФ соответствовал свой вариант КИФ. Данные представлены на рис. 2. Определение особенностей клинического течения и вариативных нарушений механизмов противовирусной иммунной защиты и системы ИФН в иммунопатогенезе АХА-ГВИ с последующим выделением патологических клинико-лабораторных иммунофенотипов (КЛИФ) является основой для создания персонализированных подходов к таргетной интерферон- и иммуномодулирующей терапии, входящей в состав интеграционной программы коррекции иммунной системы этих пациентов, включающей элиминацию причинно-значимых аллергенов, противовирусную терапию (с использованием синтетических аналогов нуклеозидов), коррекцию микробиоценоза открытых (верхние дыхательные пути) и закрытых (желудочно-кишечный и урогенитальный тракт) слизистых, базисную терапию сопутствующих заболеваний, лечебные мероприятия, направленные на достижение контроля над аллергическим воспалением [18].

Программы таргетной персонализированной интерферон- и иммуномодулирующей терапии, ориентированные на каждый из выделенных иммунофенотипов, могут включать применение иммунотропных субстанций, таргетно воздействующих на репарацию отдельных звеньев иммунной системы.

## Клинические иммунофенотипы (КИФ)

## Лабораторные иммунофенотипы (ЛИФ)

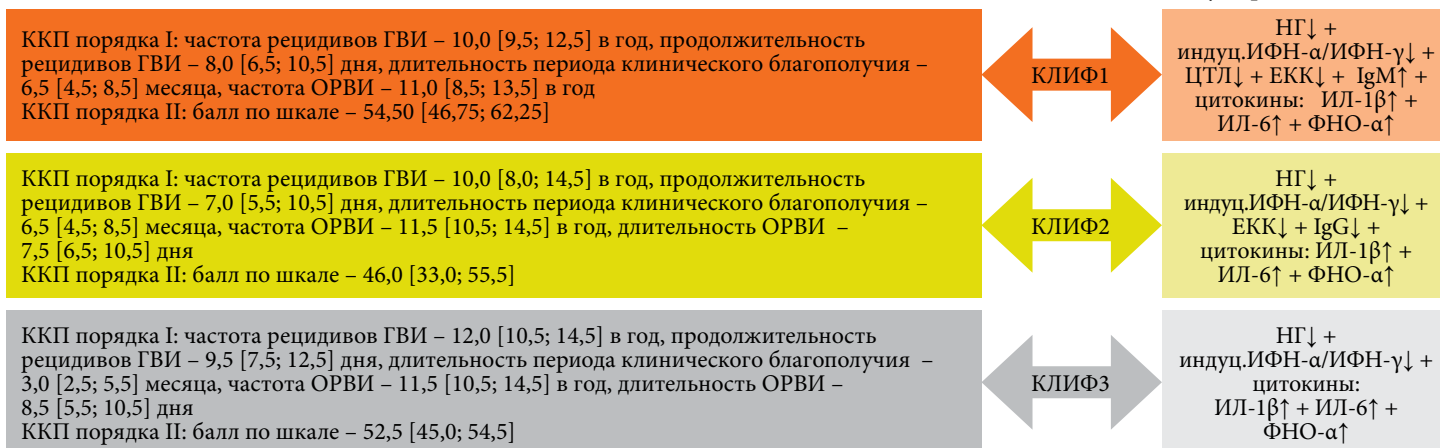


Рис. 2. Клинико-иммунологические особенности патологических иммунофенотипов у пациентов с АХА-ГВИ



Для коррекции нарушений в системе ИФН рекомендовано использовать пролонгированную локальную и системную интерферонотерапию рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$  (рИФН- $\alpha 2b$ ) в комплексе с антиоксидантами по схеме с градуированным снижением дозы. Интерферонотерапия должна включать локальную (гель) и системную (суппозитории) терапию рИФН- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами в дозе 3 млн МЕ/сут в течение одного месяца. Далее дозы препарата градуированно снижают каждые три недели вплоть до полной его отмены.

Для коррекции нарушений в системе лимфоцитов адаптивного иммунитета (ЦТЛ) следует применять синтетический аналог активного центра гормона тимопозитина гексапептид (аргинил- $\alpha$ -аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин) (препарат Имунофан®).

Для восстановления уровня НГ и коррекции количества и функциональной активности ЕКК может быть рекомендован глюкозаминилмурамилдипептид (препарат Ликопид®).

### Заключение

Подводя итог настоящему исследованию, следует заключить, что чрезвычайно важным, с нашей точки зрения, является определение у пациентов с АХА-ГВИ трех КЛИФ, которые учитывают особенности вариантов наиболее ярких клинических проявлений: тяжесть клинических симптомов СХУ/МЭ, когнитивных нарушений, артралгии, миалгии, рекуррентные ОРВИ, рецидивирующие ГВИ и различные варианты нарушений противовирусной иммунной защиты. С одной стороны, детектированы разнообразные, но с различной степенью выраженности дефекты противовирусной иммунной защиты на фоне умерен-

ной гиперцитокинемии. С другой стороны, выделение трех патологических КЛИФ позволяет разрабатывать стратегию и тактику лечения пациентов с АХА-ГВИ, учитывающую не только особенности клинического иммунофенотипа АХА-ГВИ, но и различные при разных лабораторных иммунофенотипах нарушения функционирования системы ИФН и механизмов противовирусного иммунитета.

С нашей точки зрения, целесообразным является включение в интеграционную программу коррекции иммунной системы у пациентов с АХА-ГВИ персонализированной для каждого КЛИФ программы таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии. Так, при КЛИФ1 показана локальная и системная интерферонотерапия рИФН- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами по схеме с градуированным снижением дозы, с целью восстановления содержания ЦТЛ – гексапептид (препарат Имунофан®). При КЛИФ2 назначают локальную и системную интерферонотерапию рИФН- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами по схеме с градуированным снижением дозы. Для репарации системы НГ и восстановления ЕКК показан глюкозаминилмурамилдипептид (препарат Ликопид®). При КЛИФ3 следует применять локальную и системную интерферонотерапию рИФН- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами по схеме с градуированным снижением дозы.

Мы полагаем, что разработка подобных подходов к клиническому и лабораторному фенотипированию может быть использована не только при атипично протекающих герпесвирусных инфекциях, но и при других нетипично протекающих инфекционно-воспалительных процессах, ассоциированных с вторичными иммунодефицитами. 🍌

### Литература

- Исаков В.А., Исаков Д.В., Архипова Е.И. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб., 2015.
- Баскакова Д.В., Халдин А.А., Бирко Н.И. Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса. Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». 2006; 2: 26–30.
- Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр. Инфекция и иммунитет. 2011; 1 (2): 121–130.
- Максимова А.В., Татаурщикова Н.С. Иммунокомпрометированный пациент: современные возможности патогенетической иммунотропной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (38): 72–76.
- Zhou J., Li J., Ma L., Cao S. Zoster sine herpete: a review. Korean J. Pain. 2020; 33 (3): 208–215.
- Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018; 22 (1): 29–42.
- Козлов В.А., Савченко А.А., Симбирцев А.С. и др. К вопросу о диагностике иммунопатологических состояний. Цитокины и воспаление. 2024; 21 (1): 54–60.
- Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018; 22 (2): 226–234.
- Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Максимова А.В., Левкова Е.А. Герпетическая инфекция и аллергия как глобальная проблема современной медицины. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (28): 24–29.
- Новикова И.А., Романива О.А. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции. Медицинская иммунология. 2013; 15 (6): 571–576.
- Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Врожденные и приобретенные интерферопатии, ассоциированные с нетипично протекающими вирусными инфекциями и с COVID-19 (монография). СПб.: Диалог, 2022.
- Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Малиновская В.В. Алгоритм клинико-иммунологической диагностики вариантов патологических иммунофенотипов, ассоциированных с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями. Инфекционные болезни. 2023; 21 (1): 96–103.



13. Scheuermann R.H., Ceusters W., Smith B. Toward an ontological treatment of disease and diagnosis. *Summit Transl. Bioinform.* 2009; 2009: 116–120.
14. Bel E.H. Clinical phenotypes of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10 (1): 44–50.
15. Нестерова И.В., Татаурщикова Н.С. Адаптивная медицинская иммунология – перспективное научное направление. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (26): 26–32.
16. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н. и др. Дифференцированность иммуномодулирующих эффектов аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинина и глюкозаминилмурамилдипептида на эффекторные функции и фенотип функционально значимых субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов в экспериментальной модели вирусно-бактериальной коинфекции. *Иммунология.* 2022; 43 (1): 89–102.
17. Ariza M.E. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the human herpesviruses are back! *Biomolecules.* 2021; 11 (2): 185.
18. Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Маркова Т.П. Оптимизированная программа таргетной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии в лечении атипичных хронических активных герпесвирусных коинфекций. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 58–63.
19. Buckner J.H. Translational immunology: applying fundamental discoveries to human health and autoimmune diseases. *Eur. J. Immunol.* 2023; 53 (12): e2250197.

## Immunophenotyping As a Strategy of Personification Therapy for Patients with Atypical Chronic Active Herpes Virus Infections

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.<sup>1,3,4</sup>, E.O. Khalturina, MD, PhD<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba

<sup>4</sup> MEDSI Clinical Diagnostic Center at Belorusskaya, Moscow

Contact person: Irina V. Nesterova, inesterova1@yandex.ru

*Immunophenotyping of patients with ACA-HVI, based on the study of clinical signs of immunocompromise and the spectrum of laboratory immunomarkers, is of priority in the choice of targeted immunomodulatory therapy. This approach should provide positive clinical and immunological efficacy in patients with ACA-HVI.*

**Aim** – to develop an integral approach to the isolation of clinical and laboratory pathological immunophenotypes of patients with ACA-HVI as the basis for creating a strategy for personalized interferon and immunomodulatory therapy as part of a comprehensive program for the rehabilitation of the immune system of these patients.

**Material and methods.** The main group of the study (SG) consisted of 756 patients with ACA-HVI of both sexes aged 18–70 years. The control group consisted of 250 conditionally healthy individuals, comparable in sex and age to SG patients. In total, 1006 people were examined during the study.

Research methods included: methods for collecting clinical and anamnestic data, methods for assessing cognitive functioning, general clinical laboratory research methods, molecular genetic research methods (PCR-RT), serological research methods (ELISA), immunological research methods.

The study was approved by the ethics committee, and all patients received voluntary informed consent.

Statistical processing was carried out using StatPlus computer programs.

**Results.** When studying the clinical features of patients with ACA-HVI and describing the signs of immunocompromise using the criteria I and II we developed earlier, three variants of clinical pathological immunophenotypes (CIF) were established: CIF1 – in 44,8% of patients (339 people), CIF2 – in 28,2% (213 people) and CIF3 – in 27,0% patients (204 people). During studying the indicators characterizing the state of the immune system of patients with ACA-HVI, various defects in the functioning of antiviral immune defense were revealed, on the basis of which three pathological laboratory immunophenotypes (LIF) described by integral formulas were distinguished. For LIF1:  $NG\downarrow + ind.IFN-\alpha/IFN-\gamma\downarrow + CTL\downarrow + EKK\downarrow + IgM\uparrow + cytokines: IL-1\beta\uparrow + IL-6\uparrow + TNF-\alpha\uparrow$ . For LIF2:  $NG\downarrow + ind.IFN-\alpha/IFN-\gamma\downarrow + EKK\downarrow + IgG\downarrow + cytokines: IL-1\beta\uparrow + IL-6\uparrow + TNF-\alpha\uparrow$ . For LIF3:  $NG\downarrow + ind.IFN-\alpha/IFN-\gamma\downarrow + cytokines: IL-1\beta\uparrow + IL-6\uparrow + TNF-\alpha\uparrow$ . LIF1  $\rightarrow$  CIF1 compliance is established, LIF2  $\rightarrow$  CIF2, LIF3  $\rightarrow$  CIF3. An integral approach to determining clinical and immunological pathological immunophenotypes of patients with ACA-HVI has been developed.

**Conclusions.** Determining the features of the clinical course and variable disorders of the mechanisms of antiviral immune defense and the IFN system in the immunopathogenesis of ACA-HVI with the subsequent isolation of pathological clinical and immunological immunophenotypes is the basis for creating personalized approaches to targeted interferon and immunomodulatory therapy included in the integration program for the correction of the immune system of these patients.

**Keywords:** atypical chronic active herpes virus infections, immunophenotypes, interferon  $\alpha 2b$ , hexapeptide, glucosaminylmuramyl dipeptide